

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-126124

⑪ Int.Cl.⁴ A 61 K 31/195 31/215 // C 07 C 101/447 識別記号 AAH ABE 庁内整理番号 7330-4C 7330-4C ⑬ 公開 昭和62年(1987)6月8日 審査請求 未請求 発明の数 1 (全22頁)

⑭ 発明の名称 経皮投与用薬剤組成物

⑮ 特 願 昭61-256712

⑯ 出 願 昭61(1986)10月28日

優先権主張 ⑰ 1985年10月28日 ⑱ 米国(U S) ⑲ 792269

⑳ 発 明 者 リチャード・ジョー アメリカ合衆国バージニア州23229, リッチモンド, デ
ジ・ボーザー ナ・ドライブ 1601

㉑ 出 願 人 エイ・エツチ・ロビン アメリカ合衆国バージニア州23220, リッチモンド, カミ
ス・カンパニー・イン ングス・ドライブ 1407
コーポレーテッド

㉒ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外5名

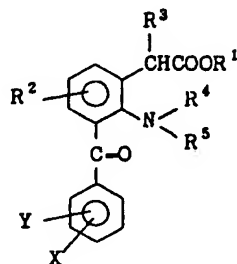
明 細 書

1. (発明の名称)

経皮投与用薬剤組成物

2. (特許請求の範囲)

(1) a) 次式:



(式中、

R^1 は水素原子、低級アルキル基または薬理上許容されうる陽イオンを表わし、

R^2 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表わし、

R^3 , R^4 および R^5 は水素原子または低級アルキル基を表わし、

Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル

基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基または低級アルキルチオ基を表わし、

Yは水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、またはトリフルオロメチル基を表わす。)

で表わされる化合物およびその水和物から選択される少なくとも1つの化合物:

および

b) これらの適当なキャリアー

とからなる生存動物への外用経皮剤に適する薬剤組成物。

(2) 経皮剤がクリームであり、該クリームの pH が 6.5 - 8.0 である特許請求の範囲第 1 項記載の組成物。

(3) 経皮剤が有効成分吸収装置に含まれる特許請求の範囲第 1 項記載の組成物。

(4) R^1 がナトリウムイオンである特許請求の範囲第 1 項記載の組成物。

(5) 化合物が 2 - アミノ - 3 - ベンゾイルフェニ

- ル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (6) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (7) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-メトキシフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (8) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、ナトリウム塩、二水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (9) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、エチルエステルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (10) 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (11) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、カルシウム塩、二水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (12) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、ナトリウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (13) 化合物が2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸、ナトリウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (14) 化合物が2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル酢酸、ナトリウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (15) 化合物が2-アミノ-3-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (16) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、マグネシウム塩、三水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (17) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、カルシウム塩、二水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (18) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、ナトリウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (19) 化合物が2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸、ナトリウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (20) 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (21) 化合物が2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (22) 化合物が2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (23) 化合物が2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (24) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-4-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (25) 化合物が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (26) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-6-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (27) 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

れうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q38 化合物が2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q39 化合物が2-アミノ-3-(4-(メチルチオ)ベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q40 化合物が2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q41 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q42 化合物が2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸または

薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q43 化合物が2-アミノ-3-(4-ヨードベンゾイル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q44 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q45 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-ブロモフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q46 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-メトキシフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q47 化合物が2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上

その薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q48 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q49 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q50 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモ-2-クロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q51 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモ-2-クロロベンゾイル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q52 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-メチルフェニル酢酸またはその

許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q53 化合物が2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)フェニル酢酸、ナトリウム塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q54 化合物が2-アミノ-3-(4-メトキシベンゾイル)フェニル酢酸、ナトリウム塩、半水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q55 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロフェニル酢酸、ナトリウム塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q56 化合物が2-アミノ-3-(2-クロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q57 化合物が2-アミノ-3-(3-クロロベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

Q58 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-

フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

49 化合物が2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

50 化合物が2-アミノ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

51 化合物が2-アミノ-3-(2-メチルベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

52 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-4-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

53 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベン

ゾイル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

54 化合物が2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

55 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-ブロモフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

56 化合物が2-アミノ-3-(4-ヨードベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

57 化合物が2-ジメチルアミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

58 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容さ

れうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

59 化合物が2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

60 化合物が2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

61 化合物が2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-フルオロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

62 化合物が2-アミノ-3-(2,4-ジメチルベンゾイル)フェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

63 化合物が2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ

フェニル)-5-クロロフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

64 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル- α -メチルフェニル酢酸、亜鉛塩、半水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

65 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロフェニル酢酸、エチルエステルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

66 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

67 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-フルオロ- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

68 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロ- α -メチルフェニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

- 69 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)- α -エチルフエニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 70 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)- α -メチルフエニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 71 化合物が2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)- α -メチルフエニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 72 化合物が2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-クロロ- α -メチルフエニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 73 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フエニル酢酸、エチルエステルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 74 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベン

ゾイル)-5-クロロフエニル酢酸、エチルエステルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

- 81 キャリヤーがpH 約6.5~8.0の水中油型クリームである特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 82 キャリヤーがヒドロキシエチルセルロースを含む水からなるヒドロゲルである特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. [発明の詳細な説明]

(産業上の利用分野)

本発明は、特定の2-アミノ-3-ベンゾイルフエニル酢酸、その塩およびエステルを、痛みおよび/または炎症を抑えるために動物およびヒトへ経皮投与するために使用することに関する。

(従来技術)

特定の2-アミノ-3-ベンゾイルフエニル酢酸が米国特許第4045576号、同第4503073号、英国特許第2093027号、J. MED. CHEM., Vol 25, pp 446-

ゾイル)-5-フルオロ- α -メチルフエニル酢酸またはその薬剤学上許容されうる塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

- 75 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフエニル酢酸、亜鉛塩である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 76 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフエニル酢酸、ジヒドロキシアルミニウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 77 化合物が2-アミノ-3-ベンゾイルフエニル酢酸、銅塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 78 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フエニル酢酸、ナトリウム塩、1.5水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 79 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロフエニル酢酸、ナトリウム塩、一水和物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- 80 化合物が2-アミノ-3-(4-ブロモベン

451(1982) およびVol 27, pp 1379-1388(1984) に記載されており、全ての記載およびそこに示された製法がここに参考として加えられている。炎症および強い痛みを抑えるために化合物を経口、非経口および静脈内投与することが前述の参考文献に記載されている。上記参考文献のいずれにも本発明の経皮投与方法は記載されていない。

日本国特許出願公開昭和58年第201710号公報(1983年11月24日公開)には、口腔の炎症治療のために安定化されたペースト製剤状のアムフェナック(Amfenac)[®] ナトリウム塩またはカルシウム塩を経口粘膜投与することについて記載している。アムフェナック[®] は2-アミノ-3-ベンゾイルフエニル酢酸であり、本発明の有効な化合物の1つである。

J. BELGE. RHUMATOL. MED. PHYS. (ベルギー)、Vol 30, pp 129-141 (1975)には、フェマエイ、ジェイ、ビー、(Famaey, J.B.) が、とりわけケトプロフェン

(Ketoprofen)[®]を含む非ステロイド系抗炎症薬から調製されるクリームに関係したソノフォレスス (sonophoresis) を研究する必要性について記載している。ケトプロフェン[®]は3-ベンゾイル- α -メチルフエニル酢酸である。本発明化合物は、アミノ基が常に最初の環の2位に存在するという点で構造的にケトプロフェン[®]と異なる。

米国特許第4,404,198号には、動物およびヒトの炎症を起こした皮膚へ局所適用するものとしてフェニル酢酸とオイゲノールの組合わせについて記載されている。

レシントンの Pharmaceutical Sciences, 16 版 (1985), p 1523 には次のような記載がある：

「溶液の電解質は皮膚をほとんど透過しない。弱電解質のイオン化は実質的にその透過性を減少する。たとえば、サリチル酸ナトリウムはサリチル酸と比較してあまり透過しない」

これと対照的に、下記の式 I で表わされる 2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸の塩は、経

水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基または低級アルキルチオ基を表わし、

Y は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表わす。)

で表わされる 2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、エステルおよび塩並びにそれらの水和物の経皮投与に関する。薬剤学上許容されうる塩は、R¹ が、水和物およびアルコラートをも含めて、薬剤学上許容されうる陽イオンであることの代用語であり、その際の酸成分は生じ得る任意のものでよい。

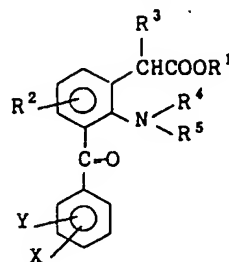
ここで示されそして本明細書の他の箇所でも示される式 I 中の記号の別の定義において、用語は次の意味を有する。

ここで使用される語「低級アルキル」とは、炭素原子 6 個まで好ましくは炭素原子 4 個を超えない直鎖および枝分れ鎖であり、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、アミル、イソアミルおよ

び皮投与されると抗炎症および鎮痛剤として非常に良く効く。

(発明の構成)

本発明は、詳しくは、次式 I：



式 I

(式中、

R¹ は水素原子、低級アルキル基または薬剤学上許容されうる塩を形成する薬剤学上許容されうる陽イオンを表わし、

R² は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表わし、

R³, R⁴ および R⁵ は水素原子または低級アルキル基を表わし、

X は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、

びヘキシル基である。用語「低級アルコキシ」とは、O-低級アルキル基である。

ここで関係する用語「ハロゲン原子」は、塩素、臭素、弗素および沃素原子を含む。

ここで使用される場合「ベンゾイル基」は、非置換ベンゾイル基、一置換ベンゾイル基および二置換ベンゾイル基に関する。

本発明は、式 I で表わされる化合物の薬理学的に有効な投与量が動物の皮膚を通して輸送されるという発見に基づく。経口投与と比較して経皮投与は胃酸に暴露され場合に より劣化するということが避けられる。

それゆえ本発明の目的は、2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、その塩およびエステルをヒトおよび動物に経皮投与することにより痛みおよび炎症の有効な軽減を提供することである。

他の目的は、2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、その塩およびエステルを経皮投与することにより、経口投与と反対に、胃の刺激を避けるかまたは改善することである。

他の目的は、2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、塩およびエステルの分解に対し安定な水性薬剤組成物を提供することである。

さらに他の目的は、動物およびヒトに対する2-アミノ-3-ベンゾイルフェニル酢酸、塩およびエステルの経皮投与により関節炎症状のための痛みおよび炎症を軽減することである。

別の目的は、当業者には明らかであろうし、後述の記載により明らかになるであろう。

本発明は、痛みおよび炎症の治療のためにヒトおよび動物に経皮投与する際に式Iで表わされる化合物を含有する。生体への経皮的外用に適する薬剤組成物を提供する。

本発明の方法において、式Iで表わされる化合物は、クリーム、ローション、軟膏、溶液、懸濁液および吸収装置の形状で動物およびヒトの皮膚へ外用塗布される。放出速度は、半透過膜、マトリックスの組成および強化薬品により変化したりまたは調節される。キャリアー、吸収装置および投与方法は後にさらに詳細に記載する。

実施例において、「フェニル酢酸」の用語に代えて「ベンゼン酢酸」の用語を用いる。

例

番号	名 称
1.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸
2.	2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロベンゼン酢酸、半水和物
3.	2-アミノ-3-ベンゾイル-5-メトキシベンゼン酢酸、ナトリウム塩、1.5水和物
4.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、二水和物
5.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、エチルエステル
6.	2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)ベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物
7.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、カリウム塩、一水和物
8.	2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)ベンゼン酢酸、エチルエステル

経口および静脈内投与と比較して、これら薬剤の経皮放出は治療活性の期間を延長し、経口投与で見られるより胃の刺激が少ない。

薬剤組成物が液状たとえばクリーム状の場合または収容装置の溜め部に液状薬剤組成物として化合物を含有する場合には、好ましい組成物は水中油型（すなわち50%以上水）薬剤キャリアーを有しpHは約6.5〜8.0である。1つ以上の式Iで表わされる化合物を使用しても良いことは明らかである。

(実施例)

以下に示す式Iの例1〜76は本発明における有効な化合物を示すが、これに限定されない。例1〜59の化合物は上記文献に記載されたものとして調製され名称により以下に示す。例60〜76の化合物は上記文献には明らかでなく、調製例はここに詳細に示す。化合物の構造は表Iに示す。例77〜86は好ましい化合物の幾つかがどのようにして配合され経皮的に使用されるかを示すものであるが、これらに限定されない。なお、

9.	2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)ベンゼン酢酸
10.	2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)ベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物
11.	2-アミノ-3-(4-メトキシベンゾイル)ベンゼン酢酸、
12.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、マグネシウム塩、三水和物、
13.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、カルシウム塩、二水和物、
14.	2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物、
15.	2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物
16.	2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸、ナトリウム塩
17.	2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]ベンゼン酢酸、ナトリウム塩、

一水和物

18. 2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:3)
19. 2-アミノ-3-[(4-メチルチオ)ベンゾイル]-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩
20. 2-アミノ-3-ベンゾイル-4-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:1)
21. 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩
22. 2-アミノ-3-ベンゾイル-6-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:1)
23. 2-アミノ-3-ベンゾイル-5-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
24. 2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
25. 2-アミノ-3-[(4-(メチルチオ)ベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 二水和物
26. 2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸
27. 2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:1)
28. 2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
29. 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩
30. 2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:1)
31. 2-アミノ-3-(4-ブロモ-2-クロロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
32. 2-アミノ-3-(4-ブロモ-2-クロロベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 一水和物
33. 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩
34. 2-アミノ-3-(4-ヨードベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
35. 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 一水和物
36. 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-ブロモベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
37. 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-メトキシベンゼン酢酸, ナトリウム塩
38. 2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:7)
39. 2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
40. 2-アミノ-3-(4-メトキシベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
41. 2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩
42. 2-アミノ-3-(2-クロロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 一水和物
43. 2-アミノ-3-(3-クロロベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
44. 2-アミノ-3-ベンゾイル-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
45. 2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩
46. 2-アミノ-3-[(4-トリフルオロメチル)ベンゾイル]ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
47. 2-アミノ-3-(2-メチルベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物(4:1)
48. 2-アミノ-3-ベンゾイル-4-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物

- ン酢酸, ナトリウム塩, 水和物〔4:1〕
49. 2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩
50. 2-アミノ-3-(4-フルオロベンゾイル)-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩
51. 2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物〔4:1〕
52. 2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-フルオロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 2-プロパノール〔2:1〕
53. 2-アミノ-3-(2,4-ジメチルベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩
54. 2-アミノ-3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, 水和物〔4:3〕
55. 2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物〔4:3〕

得られる; m.p. 144℃ (分解)。

分析: 計算値 ($C_{30}H_{23}N_2O_6 \cdot 0.6Zn$):

C, 61.82; H, 4.32; N, 4.81

実測値: C, 61.47; H, 4.14; N, 4.88

例 61

2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロベンゼン酢酸エチルエステル

乾燥テトラメチルフラン250 ml中に2-アミノ-3-ベンゾイル-5-クロロベンゼン酢酸、ナトリウム塩3.12 g (0.1モル)が溶解した液を窒素下にヨウ化エチル44 g (0.3モル)で処理し、2時間攪拌する。次いで得られた溶液を水1ℓへ添加しエチルエーテルで数回抽出する。集めたエーテル層を水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ストリップして固体黄色残液を得る。この物質を無水エチルアルコールから再結晶すると黄色針状物1.5 gが得られる; m.p. 80-82℃。

分析: 計算値 ($C_{17}H_{16}ClNO_3$):

C, 64.26; H, 5.08; N, 4.41

56. 2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-プロモベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 半水和物
57. 2-アミノ-3-(4-ヨードベンゾイル)ベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物〔4:1〕
58. 2-ジメチルアミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸
59. 2-アミノ-3-ベンゾイル- α -メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 二水和物

例 60

2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸, 亜鉛塩, 半水和物

水125 ml中に2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物14.7 g (0.05モル)が溶解した液へ、水25 ml中に硫酸亜鉛七水和物7.2 g (0.025モル)が溶解している液を加える。沈でんした固体をろ過して集め、水とメチルアルコールで洗い、乾燥すると、標記化合物である黄色粉末12.5 g (86%)が

実測値: C, 64.17; H, 5.01; N, 4.39

例 62

2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)- α -メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物, 2-プロパノール〔4:1:2〕

この化合物は例51の化合物の合成に使用した方法により調製される。7-(4-クロロベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン10.7 g (0.038モル)と3N水酸化ナトリウム180 mlを一緒にし、2-プロパノールから再結晶すると、標記化合物である明黄色結晶2.7 g (22%)が得られる; m.p. 130-140℃ (溶媒消失)。

分析: 計算値 ($C_{16}H_{13}ClNNaO_3 \cdot 0.5C_3H_8O \cdot 0.25H_2O$):

C, 58.34; H, 4.90; N, 3.89

実測値: C, 58.16; H, 4.96; N, 3.85

例 63

2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-フルオロ- α -メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩

7-(4-クロロベンゾイル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン 6.6 g (0.022 モル) と 3 N 水酸化ナトリウム 180 ml の混合物を 100℃ で窒素雰囲気下に 12 時間加熱する。混合物を水約 600 ml で希釈し、濃塩酸で pH 7.5 まで滴定し、ろ過する。ろ液を減圧下に濃縮し、結晶性残渣を熱無水エチルアルコールで磨砕する。混合物をろ過し、ろ液を再び減圧下に濃縮する。残渣を無水エチルアルコールから再結晶し、得られた固体をジエチルエーテルでリンスすると標記化合物である黄色粉末 2.7 g (38%) が得られる; m.p. 155-170℃。

分析: 計算値 ($C_{16}H_{12}ClO_2NNaO_3$):

C, 55.91; H, 3.52; N, 4.08

実測値: C, 56.07; H, 3.63; N, 4.02

例 64

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)- α -エチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩

し、2-プロパノールとテトラヒドロフランから連続的に再結晶すると、標記化合物である黄色粉末 4.1 g (45%) が得られる; m.p. 140-145℃。

分析: 計算値 ($C_{17}H_{15}ClNNaO_3 \cdot 0.25H_2O$):

C, 59.31; H, 4.54; N, 4.07

実測値: C, 59.11; H, 4.44; N, 3.93

例 66

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)- α -メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物, 2-プロパノール (4:1:2)

この化合物は、例 63 の化合物を合成するために用いられる方法により調製される。7-(4-ブロモベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン 5.3 g (0.016 モル) と 3 N 水酸化ナトリウム 150 ml を一緒にし、2-プロパノールから 3 回再結晶し 2-プロパノール-メチルアルコールから 1 回再結晶すると、標記化合物である黄色粉末 2.4 g (37%) が得られる; m.p. 245-247℃ (分解,

この化合物は例 63 の化合物を合成するのに使用される方法により調製される。7-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン 8.6 g (0.0236 モル) と 3 N 水酸化ナトリウム 180 ml とを一緒にすると、標記化合物である黄色粉末 5.5 g (58%) が得られる; m.p. 175-180℃ (2-プロパノール)。

分析: 計算値 ($C_{16}H_{12}BrClNNaO_3$):

C, 47.50; H, 2.99; N, 3.46

実測値: C, 47.64; H, 3.34; N, 3.27

例 65

2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)- α -エチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 水和物 (4:1)

この化合物は、例 63 の化合物を合成するために用いられる方法により調製される。7-(4-クロロベンゾイル)-3-エチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 8.0 g (0.027 モル) と 3 N 水酸化ナトリウム 180 ml を一緒に

110℃ で溶媒消失)。

分析: 計算値 ($C_{16}H_{13}BrNNaO_3 \cdot 0.25H_2O \cdot 0.5C_3H_8O$):

C, 51.93; H, 4.36; N, 3.46

実測値: C, 51.92; H, 4.26; N, 3.50

例 67

2-アミノ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)- α -メチルベンゼン酢酸, ナトリウム塩, 2-プロパノール (1:1)

この化合物は、例 63 の化合物を合成するために用いられる方法により調製される。7-(2,4-ジクロロベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン 11.2 g (0.035 モル) と 3 N 水酸化ナトリウム 180 ml を一緒にすると標記化合物である黄色結晶物 8.5 g (58%) が得られる; m.p. 125℃ (溶媒消失) (2-プロパノール)。

分析: 計算値 ($C_{16}H_{12}Cl_2NNaO_3H_2O$):

C, 54.30; H, 4.76; N, 3.33

実測値: C, 54.00; H, 4.66; N, 3.31

例 68

2-アミノ-3-(4-クロロベンゾイル)-5-クロロ- α -メチルベンゼン酢酸、ナトリウム塩

この化合物は、例63の化合物を合成するために用いられる方法により調製される。7-(4-クロロベンゾイル)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オン4.3g(0.013モル)と3N水酸化ナトリウム120mlを一緒にすると、黄色固体4.2gが得られ、これをアセトンに溶かし、ろ過し、ろ液を濃縮し、残渣を熱リグロインとともに磨砕すると標記化合物である黄色粉末4.1g(85%)が得られる；m.p. 155-170℃(分解)。

分析：計算値($C_{16}H_{12}Cl_2NNaO_3$):

C, 53.36; H, 3.36; N, 3.89

実測値：C, 53.55; H, 3.50; N, 3.82

例69

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)ベンゼン酢酸、エチルエステル

ジメチルホルムアミド500ml中の2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)ベンゼン酢酸

色結晶物である無色結晶物5.3g(38%)が得られる；m.p. 162-165℃(98%エタノール水溶液)。

分析：計算値($C_{16}H_{12}BrFNNaO_3$):

C, 49.51; H, 3.12; N, 3.61

実測値：C, 49.29; H, 3.14; N, 3.50

例71

2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、亜鉛塩

2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩6.36g(0.021モル)が水100ml中に溶解した液を、水100ml中に硫酸亜鉛七水和物2.94g(0.01モル)が溶解した液で滴加処理する。直ちに沈でん物が現われる。混合物を10分間攪拌し、沈でん物をろ去し、トルエン-石油エーテルから再結晶すると、生成物4.4gが得られる；m.p. 95-140℃。

分析：計算値($C_{30}H_{24}N_2O_6Zn$):

C, 62.79; H, 4.22; N, 4.88

実測値：C, 62.78; H, 4.17; N, 4.84

例72

3.5.6g(0.1モル)のスラリーをヨウ化エチル32.0g(0.2モル)で処理し、昇気温度で24時間攪拌する。混合物をろ過し、ろ液を水3.5ℓへ注文する。沈でんした固形分をろ過により集め、水で洗い、無水エタノールから再結晶すると、標記化合物である金色の針状物26.8g(74%)が得られる；m.p. 107-109℃。

分析：計算値($C_{17}H_{16}BrNO_3$):

C, 56.37; H, 4.45; N, 3.87

実測値：C, 56.22; H, 4.42; N, 3.87

例70

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-フルオロ- α -メチルベンゼン酢酸、ナトリウム塩

この化合物は例63の化合物を合成するために用いられる方法により調製される。7-(4-ブロモベンゾイル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-3-メチル-2H-インドール-2-オンは12.5g(0.036モル)および3N水酸化ナトリウム120mlを一緒にすると標記化合物である黄

2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ジヒドロキシアリミニウム塩、一水和物

激しく攪拌した脱イオン水350ml中に2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物2.9g(0.07モル)および無水炭酸ナトリウム5.6g(0.053モル)が溶解した液を、脱イオン化水85ml中に三塩化アルミニウム六水和物8.5g(0.035モル)が溶解した液で滴加処理する。滴加完了後、スラリーをゆつくり70℃まで加熱し、50℃まで次第に冷却し、ろ過により集める。ろ過ケーキをメチルアルコールで洗い、次いで脱イオン水100ml中で攪拌し、50℃まで加熱し、ろ過により集める。ろ過ケーキを水次いでメチルアルコールで洗い、56℃で乾燥すると、標記化合物である黄色粉末9.0g(78%)が得られる；m.p. 193℃(分解)。

分析：計算値($C_{15}H_{15}AlNO_4 \cdot H_2O$):

C, 54.06; H, 4.86; N, 4.20

実測値：C, 53.77; H, 4.46; N, 4.15

例73

2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、銅塩 (2:1)、一水和物

水100 ml中に2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物1.8 g (0.04モル)が溶解した液を濾過し、濾液を水25 ml中に硫酸第二銅五水和物5.2 g (0.021モル)が溶解した液で処理する。直ちに緑色の固体が沈殿する。混合物をさらに5分間攪拌し、固体を濾過により集め、水とメチルアルコールで洗い、乾燥すると、標記化合物である黄緑色固体1.02 g (89%)が得られる; m.p. 166°C (分解)。

分析: 計算値 ($C_{30}H_{26}N_2O_7Cu$):

C, 61.06; H, 4.44; N, 4.75

実測値: C, 60.95; H, 4.17; N, 4.75

例74

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)ベンゼン酢酸、ナトリウム塩、1.5水和物

トルエン23.7 gとエチルアルコール0.79 gの攪拌混合物へ7-(4-ブロモベンゾイル)-

1 gに対し溶媒混合物6 mlの割合で加える。次いで全混合物を1時間還流加熱する。熱混合物を濾過して未溶解固形物を除く。濾液を減圧下に濃縮すると湿り気のあるスラッジが得られる。スラッジを、スラッジ1 gにつきジソプロピルエーテル5 mlでスラリー化する。固体を集め恒量になるまで乾燥すると標記化合物が76%の収率で得られる; m.p. 284-286°C (分解)。

分析: 計算値 ($C_{15}H_{14}NO_4 \cdot 5BrNa$):

C, 47.02; H, 3.68; N, 3.66

実測値: C, 47.74; H, 3.57; N, 3.66

例75

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物

例74の方法を用いて、7-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを標記化合物である黄色粉末へ転化する; m.p. 261-63°C (分解)

分析: 計算値 ($C_{15}H_{10}NO_3BrCl$):

C, 44.09; H, 2.96; N, 3.43

1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン34.4 g (1.0モル)を加える。窒素洗浄を開始し、次の反応の間これを保つ。50%水溶液としての水酸化ナトリウム80 g (2.0モル)を一回分加える。深赤色溶液を還流加熱し、黄色固体が沈殿を開始する。還流をさらに1時間続け、サンプルをTLC分析用に取り (TLCは溶出液として5%酢酸エチル-ベンゼンを用いてシリカゲルプレート上を走査する。生成物は原点に留まり2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)ベンゼン酢酸は約0.40のR_f値を有する)。TLCプレートは出発物質のオキシインドールのこんど存在するだけであることを示す。混合物を35°Cまで冷却し、ジソプロピルエーテル3.2 gを加える。混合物を8-12時間冷却し、生成物を濾過して集めると粗生成物が93%の収率で得られる。

乾燥した固体を40メッシュの篩を通すことにより分類する。分類された粗生成物を、85%ジメトキシエタンと15%水の混合物へ、粗生成物

実測値: C, 43.85; H, 2.91; N, 3.36

例76

2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸、エチルエステル

ジメチルホルムアミド400 ml中に2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸、ナトリウム塩、一水和物40.9 g (0.1モル)が溶解した液を、ヨウ化エチル32.0 g (0.2モル)で処理し、溶液を窒素雰囲気中で一晩放置する。溶液を冷水3.5 g中へ注入し、固体が次第に結晶化する。固体を濾過により集め、水で洗い、無水エタノールから再結晶すると、標記化合物である黄色固体36.2 g (91%)が得られる; m.p. 92-94°C。

分析: 計算値 ($C_{17}H_{15}BrClNO_3$):

C, 51.48; H, 3.81; N, 3.53

実測値: C, 51.34; H, 3.68; N, 3.55

例77

たとえば水中油型クリームを、例21および74の活性物質すなわち2-アミノ-3-(4-

プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸のナトリウム塩5重量多を含む以下の配合物A (pH=約7.0)で調製し、痛みおよび炎症のあるヒトまたは動物の皮膚約15cm²の面にクリーム約4g(活性物質200mg)を塗ると、当該箇所からの軽減が塗布後約2~4時間で始まり約2~4日間継続する。この期間経過後さらにクリームを塗るとより一層痛みが軽くなる。

例78

例77の方法において、例1の化合物、すなわち2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸のナトリウム塩を活性物質として置き換えると、痛みと炎症が同様に抑えられる。

例79

例77の方法において、例5の化合物、すなわち2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸エチルエステルを活性物質として置き換えると、痛みと炎症が抑えられる。

例80

例77の方法において、例55の化合物、すな

例82の方法において、例1の化合物、すなわち2-アミノ-3-ベンゾイル酢酸のナトリウム塩を活性物質として置き換えると痛みと炎症が同様に抑えられる。

例84

例1-76における他の化合物を例83の方法で置き換えると、痛みと炎症からの軽減が期待されうる。

例85

例21と74、すなわち2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸のナトリウム塩5重量多を含む以下の配合物A (pH=7.0)で水中油型クリームであつて、"Pharmaceutical Compositions and Methods of Administration"で以下に記載されたものから選択された閉路装置に含まれたものを、クリーム約4g(活性物質200mg)の量で、ヒトまたは動物へ投与すると、痛みおよび炎症のような症状がある場合このような症状を軽くする。

例86

わち2-アミノ-3-(4-メチルベンゾイル)-5-クロロベンゼン酢酸のナトリウム塩を活性物質として置き換えると、痛みと炎症が抑えられる。

例81

例1~76の化合物のいずれか(例77~80ですでに使用したもの以外)を活性物質として例77の方法において置換すると痛みと炎症からの軽減がまた期待されうる。

例82

たとえば例21および74の活性物質、すなわち2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)ベンゼン酢酸のナトリウム塩5重量多を含む以下の配合物Cで調製されたヒドロゲル製剤を、関節炎症状を呈するヒトまたは動物の皮膚約15cm²の面へヒドロゲル約4g(活性物質200mg)で投与すると、痛みと炎症の軽減が投与後約2~4時間で始まり約2~4日間続き、その後さらに多量のヒドロゲルを塗布するとさらに軽減される。

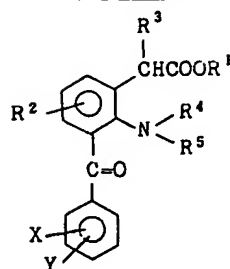
例83

例85の方法において、例1の化合物、すなわち2-アミノ-3-ベンゾイルベンゼン酢酸のナトリウム塩を活性物質として置き換える場合、痛みと炎症が同様に抑制される。

例87

例1-76の他のいかなる化合物も例85の方法で置き換えられた場合には痛みおよび炎症の軽減が期待されうる。

第 1 表



例

例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	融点 (℃)	参考文献
1	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-H	122	米国 4126635 例3
2	-H(B)	5-Cℓ	-H	-H	-H	-H	-H	85-87	' 例6
3	Na ⁺ (E)	5-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	265*	' 例7
4	Na ⁺ (G)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-	' 例8
5	-C ₂ H ₅	-H	-H	-H	-H	-H	-H	77-78	' 例9
6	Na ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	265*	' 例14
7	K ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	-	' 例16
8	-C ₂ H ₅	-H	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	101-102	' 例21
9	-H	-H	-H	-H	-H	4-F	-H	136-137	' 例22
10	Na ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	4-F	-H	240-250*	' 例23

(つづき)

例

例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	融点 (℃)	参考文献
11	-H	-H	-H	-H	-H	4-OCH ₃	-H	117-118	米国 4126635 例24
12	Mg ⁺⁺ (H)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	150-190	' 例25
13	Ca ⁺⁺ (G)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	160-240*	' 例26
14	Na ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	254-255.5	' 例27
15	Na ⁺ (D)	5-CH ₃	-H	-H	-H	4-F	-H	140-160	英国 2093027 例1
16	Na ⁺	5-CH ₃	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	262	' 例2
17	Na ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	4-SCH ₃	-H	244-247	米国 4503073 例4
18	Na ⁺ (C)	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-SCH ₃	-H	259-260	' 例10
19	Na ⁺	5-F	-H	-H	-H	4-SCH ₃	-H	241-244	' 例12
20	Na ⁺ (A)	4-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	206-207	ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (1984) 27, 1379-1388 例 143
21	Na ⁺	-H	-H	-H	-H	4-Br	-H	285*	' 例158
22	Na ⁺ (A)	6-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	235-238	' 例145
23	Na ⁺ (B)	5-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	252*	' 例144
24	Na ⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	2-Cℓ	4-Cℓ	235-240*	' 例162
25	Na ⁺ (G)	5-CH ₃	-H	-H	-H	4-SCH ₃	-H	225-260*	' 例168
26	-H	5-CH ₃	-H	-H	-H	4-CH ₃	-H	118-120*	' 例167
27	Na ⁺ (A)	5-F	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	237-240	' 例176

(つづき)

例

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	融点 (℃)	参考文献
28	Na ⁺ (B)	5-CH ₃	-H	-H	-H	2-Cℓ	4-Cℓ	185-188	ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (1984) 27, 1379-1388 例172
29	Na ⁺	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-Br	-H	264-266*	例182
30	Na ⁺ (A)	5-OCH ₃	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	215-220	例165
31	Na ⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	2-Cℓ	4-Br	125-130	例164
32	Na ⁺ (D)	5-Cℓ	-H	-H	-H	2-Cℓ	4-Br	235*	例185
33	Na ⁺	5-CH ₃	-H	-H	-H	4-Br	-H	267-270*	例171
34	Na ⁺ (B)	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-I	-H	275-278*	例183
35	Na ⁺ (D)	5-F	-H	-H	-H	4-Br	-H	244-247*	例177
36	Na ⁺ (B)	5-Br	-H	-H	-H	4-Br	-H	268-269*	例187
37	Na ⁺	5-OCH ₃	-H	-H	-H	4-Br	-H	245-250*	例166
38	Na ⁺ (F)	-H	-H	-H	-H	3-Cℓ	4-Cℓ	260-265*	例163
39	Na ⁺	-H	-H	-H	-H	4-F	-H	260*	例154
40	Na ⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	4-OCH ₃	-H	230-232*	ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (1984) 27, 1379-1388 例149
41	Na ⁺	5-Cℓ	-H	-H	-H	-H	-H	260*	例148
42	Na ⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	2-Cℓ	-H	260*	例155
43	Na ⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	3-Cℓ	-H	259-260*	例156
44	Na ⁺ (B)	5-F	-H	-H	-H	-H	-H	253*	例146

(つづき)

例

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	融点 (℃)	参考文献
45	Na ⁺	-H	-H	-H	-H	4-CH ₃	-H	264-264.5	ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (1984) 27, 1379-1388 例153
46	Na ⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	4-CF ₃	-H	265*	例151
47	Na ⁺ (A)	-H	-H	-H	-H	2-CH ₃	-H	268-272*	例152
48	Na ⁺ (A)	4-Cℓ	-H	-H	-H	-H	-H	229-231	例147
49	Na ⁺	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	>260*	例181
50	Na ⁺	5-F	-H	-H	-H	4-F	-H	118-124	例175
51	Na ⁺ (A)	5-F	-H	-H	-H	4-CH ₃	-H	239-244	例174
52	Na ⁺ (I)	5-F	-H	-H	-H	2-Cℓ	4-Cℓ	215-217	例178
53	Na ⁺	-H	-H	-H	-H	2-CH ₃	4-CH ₃	240*	例161
54	-H(C)	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-OH	-H	87-90	例184
55	Na ⁺ (C)	5-Cℓ	-H	-H	-H	4-CH ₃	-H	259-260	例180
56	Na ⁺ (B)	5-Br	-H	-H	-H	4-Cℓ	-H	270-275	例186
57	Na ⁺ (A)	-H	-H	-H	-H	4-I	-H	280-282	例159
58	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	144-146	ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (1982) 25, 446-451 例26
59	Na ⁺ (G)	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	95-103	例15
60	Zn ⁺⁺ (B)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	144	--
61	-C ₂ H ₅	5-Cℓ	-H	-H	-H	-H	-H	80-82	--

(つづき)

例 No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Y	融点(℃)	参考文献
62	Na ⁺ (A)(I)	-H	-CH ₃	-H	-H	4-Cl	-H	130-140	--
63	Na ⁺	5-F	-CH ₃	-H	-H	4-Cl	-H	155-170	--
64	Na ⁺	5-Cl	-CH ₃	-H	-H	4-Br	-H	175-180	--
65	Na ⁺ (A)	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	4-Cl	-H	140-145	--
66	Na ⁺ (A)(I)	-H	-CH ₃	-H	-H	4-Br	-H	245-247*	--
67	Na ⁺ (J)	-H	-CH ₃	-H	-H	2-Cl	4-Cl	125	--
68	Na ⁺	5-Cl	-CH ₃	-H	-H	4-Cl	-H	155-170*	--
69	-C ₂ H ₅	-H	-H	-H	-H	4-Br	-H	107-109	--
70	Na ⁺	5-F	-CH ₃	-H	-H	4-Br	-H	162-165	--
71	Zn ⁺⁺	-H	-H	-H	-H	-H	-H	95-140	--
72	-Al(OH) ₂ (D)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	193*	--
73	Cu ⁺⁺ (D)	-H	-H	-H	-H	-H	-H	166*	--
74	Na ⁺ (E)	-H	-H	-H	-H	4-Br	-H	284-286*	--
75	Na ⁺ (D)	5-Cl	-H	-H	-H	4-Br	-H	261-263*	--
76	-C ₂ H ₅	5-Cl	-H	-H	-H	4-Br	-H	92-94	--

注
* - 分解
(A) = 0.25 H₂O (C) = 0.75 H₂O (E) = 1.5 H₂O (G) = 2 H₂O (I) = .5 CH₃CH(OH)CH₃ R¹, R², R³, R⁴, R⁵, XおよびYは式Iにおけるものである。
(B) = 0.5 H₂O (D) = . H₂O (F) = 1.75 H₂O (H) = 3 H₂O (J) = . CH₃CH(OH)CH₃

皮膚投与の動学的および薬理学的評価

クリーム製剤 - 配合物 A (中性 pH=7.0) 注参照

1. 油相組成物

成 分	重量(g)
メチルグルコース 1.5水和物(a)	16.0
メチルグルセチ-20 1.5水和物(b)	24.0
メチルグルセチ-20(c)	40.0
アセチル化 ラノリン(d)	20.0
セチアシル アルコール(e)	50.0
乳化ワックス, N.F.(f)	50.0
重鉱油(n)	10.0
白色石油 U.S.P.(h)	50.0
グリセリル モノステアレート(i)	50.0
ステアリン酸, N.F.(j)	25.0

2. 水相組成物

成 分	重量(g)
4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル*(k)	1.8
4-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル(l)	0.2
ケイ酸アルミニウム マグネシウム(m)	15.0
脱イオン水	648.0
合 計	1000.0

3. 活性物質..... 可 変

混合方法:

油相成分(上記1)を混合し、混合物が溶解するまで80℃に温める。これと別に、保存剤と水を85℃に加温して溶かし、ケイ酸アルミニウムマグネシウムを加えて分散させ水相を形成する(上記2)。85℃にて撹拌した油相へ水相を加えて水中油型クリームを作る。活性物質を所望の割合、通常クリーム中6重量%まで均一に分散させる。

クリーム製剤 - 配合物 B (pH を 3.5 に調整)

注参照

1. 油 相

成 分	重量(g)
配合物 A と同じ	配合物 A と同じ (335.0g)

2. 水 相

安息香酸ナトリウム **	10
プロピオン酸ナトリウム **	10
脱イオン水	6320
ケイ酸アルミニウムマグネシウム	150
HCℓ (pH 3.5 に調整するための 1 N 溶液)	160
合 計	10000

3. 活性物質 可 変
混合方法

配合物 A と同じであるが、ただし塩酸を加えて pH 3.5 に調整する。

配合物 A および B の注：

a) アメリコールグルケート SS[®] アメリコール社製
(ニュージャージー 08817, エジソン, P.O. Box 351)

k) メテル パラベン, N.F. ザ ナショナル
フォーミュラリイ第 16 版参照

ℓ) プロピル パラベン, ザ ナショナル フォー
ミュラリイ第 16 版参照

m) ヴイーガム K[®], アール. ティ. ヴァンダー
ビルト カンパニー社 (コネチカット 06855,
ノーウオーク, ウィンフィールドストリート
30)

* 4-ヒドロキシ安息香酸は pH = 7 で効果
的保存剤である。

** 安息香酸ナトリウムとプロピオン酸ナトリ
ウムは酸性状態下で安定剤として有効であ
る。

ヒドロゲル製剤 - 配合物 C

成 分	重量(g)
ヒドロキシエチルセルロース, N.F. (a)	20
水	480

式 I で表わされる活性物質 可 変
混合方法

蒸留水を約 80℃ まで加熱する。水を迅速に攪

b) アメリコール グルカメート SSE-20[®],
アメリコール社製

c) アメリコール グルカム[®], アメリコール社
製

d) アメリコール モデュラン[®], アメリコール
社製

e) クロダコール CS-50[®], クロダ社 (ニュー
ヨーク 10010, ニューヨーク, マディ
リンアベニュー 51) 製

f) パラルワツクス[®], クロダ社製

g) カイドール[®], ウイトコ ケミカル社 (ニュー
ヨーク 10017, ニューヨーク, パーク
アベニュー 277, ソンネボーン地区) 製

h) 米国薬局方第 21 版 (1984) 参照

i) セラソント S.D.[®], バンダイク アンド
カンパニー社 (ニュージャージー 07109,
ベルヴィレ, メインアンドウィリアム スト
リート)

j) ザ ナショナル フォーミュラリイ 第 16
版参照

拌して渦を作り、この渦へ塊のないヒドロキシエ
チルセルロースを加え、滑らかな粘稠性ゲルが得
られるまで攪拌を続ける。ゲルを個々のボルトへ
注入し、次いでこれを 121℃、15 psig で
15 分間オートクレーブする。活性物質を加えて
から研和して使用試験を行なう。

注 - 配合物 C：

a) ナトロゾール, ハーキュレス社 (デラウェア
19899, ウィルミントン, マーケット
ストリート 910) 製

ワセリン軟膏の調製 - 配合物 D

白色ワセリン、U.S.P. の公知量中に式 I で
表わされる活性物質の公知量を研和する。

動物評価

最初に、皮をはいだマウスから切り取った皮膚
を用いて、上記 A, B, C および D の配合物によ
るインビトロ試験を、ホランド、ジエイ、エム
(Holland, J.M.) らによるトキシコロジー ア
ンド アプライド ファルマコロジー 72:
272-280 (1984) に記載されたと同様の方

法による拡散試験とともに行なうと、以下の順序で例74の化合物の1重量%濃度を有する経皮フラックスが得られた：配合物A (pH = 7.0) > 配合物B (pH = 3.5) > 配合物C (ヒドロゲル) > 配合物D (ワセリン)。さらに、配合物Aは最も再現性の高いフラックスを得た。

動的評価方法において、配合物A, B, CおよびDを別々の試験において新流細胞に固定した切開マウス皮膚の上皮側へ施し、その間接地(50 mM HEPES 緩衝液を有するハンス平衡塩溶液, pH = 7.40 (フロウ ラボラトリイズ, デブリン, パージニア), 37℃で95% O₂/5% CO₂でガス化および抗生物質で保護)を、2 ml/hr で皮膚の真皮側に対し循環チャンパーからポンプで注入する。滲出サンプルを18時間集める。滲出物へ移った化合物(例74)の正味値μgを時間に対しプロットするとS字状カーブが得られる。カーブの線状部分を順分して測定しこの線状部分の傾斜と切片を線状回帰分析により計算する。このことおよび皮膚の公知面積により、薬剤のフ

ーム賦形剤(対照-活性物質なし)0.2 mlまたは有効成分含有配合物0.2 mlを、10~15秒間ラット背中の脱毛面へ十分にすり込む。ラットを直ちにプレキシガラス製観察用シリンダーへ入れ動きを制限し、これによりクリームが偶然口に入らないようにする。次いでラットを静かな部屋へ4時間入れる。投与後4時間してから、1%カラジーン0.1 mlを各ラットの左後足へ注射する。ラットを観察用シリンダーへ戻し静かな部屋へさらに3時間入れ、その後左後足の容積を測定する。カラジーン注射0時の足容積をカラジーン注射3時間後の足容積から差し引くことにより浮腫の程度を測定する。2テールのデュネ t-検定(Dunnett's t-test)を用いて、処理群の浮腫と適当な対照群とを比較する(デュネ, シイ, デブリユ, (Dunnett, C.W.)(1955); J.A.M. STAT. ASSOC. 50:1096-1121)。

抗炎症試験結果-皮膚投与

式1で表わされる化合物の幾つかを、上記で調製されたようなクリームと混合し、遊離液または

ラックスを計算しそして結果を第2表に示す。

第2表

毛のないマウス皮膚を用いた例74の化合物の経皮フラックス

配 合 物	フラックス, μg/hr/cm ² (a)
配合物 A (pH=7.0)	0.52±0.01
配合物 B (pH=3.5)	0.37±0.02
配合物 C (ヒドロゲル)	0.18±0.02
配合物 D (ワセリン)	0.07±0.02

(a) 透過の直線区間

平均±標準偏差, n=2

抗炎症試験方法-カラジーン誘起ラット-後足浮腫

試験一日前に、各ラットの尾のすぐ上部の下方背約1'×1'の面の毛を、市販の脱毛剤ネイア(Nair)[®]を用いてそり、脱毛する。ラットを食飼および水供給のために飼育箱へ戻す。

次の日、各ラットの体重を測定し、左後足の容積を記録する。ラットをランダムにグループ分けする。クリームを次のようにして塗布する：クリ

エステル重量に基づいて各化合物3.2重量%を含むクリームを作る。一群6匹(無作為抽出された)のラットを各々化合物含有クリーム0.2 mlで処理し前述のカラジーン誘因ラット-後足浮腫試験を行なう。対照ラットを試験化合物不含有クリームで処理する。結果を第3表に示す。

第 3 表

カラジーン誘因ラット後足浮腫試験 -

様々な化合物を経皮投与

試験化合物 (例 16)	クリーム配合物 (a)	3 時間目の浮腫測定 ($\text{ml} \pm \text{S. D.}$)	変化率 %	有意差
対 照	B, pH=3.5	0.98 ± 0.18	-	
74(b)(c)	B, pH=3.5	0.38 ± 0.18	-61	$p < 0.05$
対 照	B, pH=3.5	0.86 ± 0.30	-	
74(b)(c)	B, pH=3.5	0.48 ± 0.17	-44	$p < 0.05$
対 照	A, pH=7.0	0.82 ± 0.13	-	
75(b)(c)	A, pH=7.0	0.47 ± 0.21	-43	$p < 0.05$
対 照	A, pH=7.0	0.80 ± 0.28	-	
75(b)(c)	A, pH=7.0	0.20 ± 0.15	-75	$p < 0.05$
対 照	A, pH=7.0	0.93 ± 0.32	-	
5(b)	A, pH=7.0	0.27 ± 0.18	-71	$p < 0.05$
19(b)(c)	A, pH=7.0	0.55 ± 0.14	-41	$p < 0.05$
55(b)(c)	A, pH=7.0	0.33 ± 0.20	-64	$p < 0.05$
57(b)(c)	A, pH=7.0	0.40 ± 0.14	-57	$p < 0.05$
69(b)	A, pH=7.0	0.50 ± 0.20	-46	$p < 0.05$

(a) クリーム 0.2 ml

(b) クリームは化合物 3.2 重量%を含有する

(c) 遊離酸に基づいて計算

さらに、好ましい化合物 1 つを、配合物 B (pH
= 3.5) のクリームにおける様々な濃度で前述の
カラジーン誘因ラット後足浮腫試験に用いて別
に試験を行なう。結果を第 4 表に示す。

第 4 表

カラジーン誘発ラット後足浮腫試験 -

様々な濃度の 2 - アミノ - 3 - (4 - プロモベンゾイル)

ベンゼン酢酸、ナトリウム塩水和物

経皮投与

試験化合物	クリーム中の試験化合物濃度 % (W / W) (a)	投与量 mg / Kg	3 時間浮腫 ml ± S. D.	変化率 %
対照	-	-	0.98 ± 0.18	-
例 7 4	3.1 6	3 6.5	0.38 ± 0.18 (b)	- 6 1
'	1.0	1 1.9	0.42 ± 0.15 (b)	- 5 7
'	0.3 2	3.7	0.37 ± 0.19 (b)	- 6 2
'	0.1 0	1.1	0.42 ± 0.21 (b)	- 5 7
'	0.0 3 2	0.3 7	0.73 ± 0.33	- 2 6
対照	-	-	0.86 ± 0.34	-
例 7 4	3.1 6	3 1.5	0.48 ± 0.17 (b)	- 4 4
'	1.0	1 0.3	0.37 ± 0.05 (b)	- 5 7
'	0.3 2	3.0	0.42 ± 0.15 (b)	- 5 2
'	0.1 0	0.9 4	0.55 ± 0.20	- 3 6
'	0.0 3 2	0.3 2	1.05 ± 0.22	+ 2 2
'	0.0 1	0.1 0	0.88 ± 0.33	+ 3

(a) 遊離酸に基づいて計算

(b) 対照物と非常に大きな差異 ; $p < 0.05$.

デュネ t - 検定

別の比較試験において、上述の配合物 B のクリーム (pH = 3.5) における例 7 4 の化合物は、所定の投与量を経口投与されたときとはほぼ同程度の活性経皮投与であったが、一方インドメサシンは所定量を経口投与されたときより著しく活性が低いということが見出された。ラットに経皮投与した例 7 4 の化合物は、経皮または経口投与されたインドメサシンよりも浮腫に対しより活性であった。

マウスに対する皮膚投与における浮腫試験

クリーム製剤

活性物質を、上記配合物 A (pH = 7.0) で配製したクリームへ、遊離酸に基づいて計算された様々な濃度で混入する。

浮腫試験方法 - マウスにおけるアセチルコリン誘発腹腔内収縮試験

マウス頭部後方の背中 $\frac{3}{4}$ " × $\frac{3}{4}$ " の面積の毛をそ

り、次いで化粧用脱毛剤ネイア[®]で脱毛することによりマウスを試験用に準備する。マウスは実験前に餌および水に自由に近づくようにする。1 日後マウスの体重を測定し、首の周囲に厚紙でできた首輪 (1 - $\frac{3}{4}$ " × 1 - $\frac{3}{4}$ " のもので中心に $\frac{1}{4}$ " の穴があるもの) をはめて塗布化合物が口から入らないようにする。IBM スクランブラーで作ったランダム表を用いてマウスを 10 の群へ無作為抽出する (第 3 順位の無作為順位ブロック表を用いて対照群と試験群を選択する)。無作為抽出したマウスに、クリーム 50 μ l 投与 (ほぼ 10 秒間皮膚へすり込む) する 1 時間前に、餌を与え例々の観察用ケージへ入れる。

対照として働くマウスは試験化合物を含まないクリームで処理する。脱毛部分へクリーム塗布してから 4 時間後に、 $\frac{5}{8}$ インチ、25 - ゲージの使い捨て針を有するプラスチック注射器でアセチルコリンプロミド 6 mg / Kg (食塩水中 10 ml / Kg) を腹腔内注射する。各マウスを直ちに逆さにした 1 l ビーカーへ入れ、腹腔内収縮の存在について

3 分間観察する。この間に腹腔内収縮が起きない場合、反応が妨害されたものとみなされる。ED₅₀ および 95% 信頼限界をプロビット分析法を用いてコンピューターにより測定する。対照を含む 10 匹のマウスを各濃度で測定する。

例 7 4 の化合物を混合した上記配合物 A (pH = 7.0) のクリームを試験化合物を含まない対照物と比較しながら前記方法で用いると、第 5 表における次の結果が得られた。

第 5 表

2 - アミノ - 3 - (4 - プロモベンゾイル) ベンゼン酢酸ナトリウム塩水和物を含むクリーム
の皮膚投与量と鎮痛効果^{a)} の関係

pH = 7.0 のクリ -ム (配合物 A) ビシクル中に用いら れる化合物	50μl クリ -ム中の薬剤 濃度 (重量%)	妨害率 %	ED ₅₀ クリーム中の薬剤濃度 % (信頼限界 95%)
対照 (クリームだけ)	0	0	
例 7 4	0.01	0)	
	0.032	20)	0.128
	0.10	60)	
	0.32	80)	(0.06 - 0.29)
	1.0	80)	
	3.16	90)	

a) クリームで予備処理 4 時間後アセチルコリン
ブロミドで誘発

薬剤組成物および投与方法

動物およびヒトに対する経皮投与用の薬剤組成物は、活性物質として式 I で表わされる化合物少なくとも 1 種とキャリアとからなるものであり、前記キャリアは活性物質を不当に不安定にするものでなく、そして皮膚に対し非毒性であり、活性物質を皮膚を通して血液流れへ全身吸収するために放出させるものである。キャリアは幾つかの異なつた形、たとえばクリームおよび軟膏、ペースト、ゲルならびに吸蔵装剤とすることができる。

上記したように、キャリアは不当に活性物質を不安定にするものであつてはならない。2 - アミノ - 3 - ベンゾイルベンゼン酢酸およびそのエステルが酸性条件下でベンゾイル - インドリン - 2 - オンへ劣化する傾向があるので、キャリアおよび活性物質の低 pH は避けるべきである。並びに約 8 以上の高い pH は皮膚に対し炎症を起こすということを考えると、薬剤組成物の pH は約 6.5 ~ 約 8.0 の間であることが理想的である。そ

れゆえ、約 6.5 ~ 約 8.0 の pH が好ましい。キャリア + 活性物質の pH が約 7.0 であるのが最も好ましい。

クリームと軟膏は、水中油型または油中水型のいずれの半固形エマルジョンで粘稠液体でよいが、好ましくは水中油型である。

活性物質を含む石油または親水性石油中に分散した吸収性粉末からなるペーストを使用してもよい。

当該分野で公知であり前記配合物 C で説明した様々なゲルが適当なキャリアである。

様々な型の吸蔵装剤 (プラスター) は、式 I で表わされる活性物質を動物およびヒトの皮膚へ放出するのに用いられる。1 つの型の装剤は、クリーム状、軟膏状等の活性物質を含む溜め部の上面および側面をカバーする不透過性外側基材と、溜め部の底面を横切る半透過膜 (放出調整膜) および外側基材で形成される溜め部周囲の側端部上の触圧接着剤ならびに半透過膜上および接着剤に対する不透過性剝離ストリップとからなる。このよ

うな吸収装置は、PHYSICIANS' DESK REFERENCE, 39版(1985), p. 873-874 に記載されている。シリコン膜は半透過膜として使用するのに適する。

適当な吸収装置の別の型は、式Iの活性物質を含むより硬いマトリックスからなる溜め部を有するものであり、これが溜め部として働きそして半透過膜の必要性を排除する、すなわちマトリックスが溜め部と放出調整システムを一緒にして作用するものである。装置は溜め部の上面と側面上の不透過膜および溜め部周囲の側面端部上の触圧接着剤を有する。このようなマトリックスは、グリセリン、水、ラクトース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびニトログリセリン放出用に使用される一つの系に匹敵する保存剤からなる混合物により準備される。これについてはPHYSICIANS' DESK REFERENCE, 39版(1985), p. 1050 を参照せよ。

吸収装置の別の型は、式Iで表わされる活性成分を含む接着剤上の不透過性基材と接着剤上の不

透過性剥離ストリップとからなる。この型のものにおいては薬剤は接着剤から与えられる。

吸収装置は体表面のいずれかの部分の皮膚に、好ましくは付属器官の動きの妨げにならないように接着される。同様に、クリームおよび軟膏も体表面のいずれかの部分の皮膚に施こされる。

いずれのキャリアーも透過性増強剤、すなわち皮膚の透過性に直接効果を有する物質を含むことができる。好ましいクリーム配合物AおよびBは透過性増強剤の1種である水を多量に含む。他の適当な増強剤は、オイゲノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、N,N-ジエチル- α -トルアミド(DEET)および1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン(アゾン)である。

組成物を投与単位として配合または分配することが有利であり、各単位は有効成分の決まった投与量を供給するのに適するものである。クリームまたは軟膏の単位投与は小さな包みたとえば密封したホイル包みで供給され、これは端部を裂いて

開封しそしてキャリアー中の物質をしぼり出すかまたはチューブから擠り取る。上述の吸収装置は自動的に単位投与量になる。有効成分が有効量となるように、すなわち適当な有効投与量が使用される投与形態と一致するようにすることが必要なだけである。正確な個々の投与量ならびに毎日の投与量は、勿論、医師または獣医師の指示に基づいて一般的な医薬原則にしたがい決定される。

動物を用いた限界試験に基づいて、たとえば上記配合物Aでは、成人に対し有効成分(式I)3~6重量%を含有する総量50~300mgを含むクリーム(pH=6.5~8.0)を塗布し、皮膚5~15cm² 面上に広げると、痛みおよび炎症の軽減が塗布後4時間目に始まり72時間まで続くのに十分である。予定される投与は2~4日毎に一度である。他のビヒクルおよび吸収装置による同様の量の放出が単位投与量として予定される。しかしながら、本発明の範囲は、動物データからの移し代えの際の不確実さのため、これらの予定により限定されるべきではない。